

ESCLERODERMIA SISTÉMICA LIKE:

Cambios cutáneos por capecitabina

Junio de 2004:

Paciente femenino de 37 años de edad que consulta por cianosis dispuesta en zonas acrales (manos, pies, codos y rodillas). Debido a cáncer de mama metastático, ha recibido 6 ciclos de quimioterapia con capecitabina vía oral.

Relata que durante este último comienza a presentar cambios de coloración en dedos de manos y pies, asociados a dolor a mínimos golpes o al roce. Además relata fatiga, anorexia, boca seca, piel seca, sensación de frío, dolor en extremidades, hinchazón de articulaciones y rigidez. Estos cambios fueron incrementándose a medida que continuaba la administración de capecitabina

Examen físico:

La piel seca en general, y en los miembros se halla tumefacta, de consistencia indurada.

Alopecia difusa de cuero cabelludo. Uñas de manos: onicolísis

La facie adelgazada con piel cetrina, hiperpigmentada, apertura bucal normal con xerosis bucal.

Planteos diagnósticos:

- Signo cutáneo asociado a neoplasia (Paraneoplasia?)
- Raynaud asociado a enfermedad reumática (síndrome esclerodermiforme?)
- Efecto colateral del tratamiento

Se indica:

- Estudio completo por clínica médica
- Estudio de auto anticuerpos específicos
- Biopsia de piel de dorso de manos
- Videocapilaroscopia

En el estudio clínico y los exámenes complementarios no se halla evidencia de otra enfer-



Foto nº1-2: Acrocianosis muy intensa en punta de dedos – Piel tensa

Foto nº1: Onicolísis

medad diferente al cuadro mencionado, ni de Esclerodermia sistémica u otra entidad reumática. El estudio hematológico indica anemia y neutropenia. El estudio de autoanticuerpos fue negativo. Debido al estado inmunodeficiente de la paciente se decide priorizar la videocapilaroscopia a la biopsia, por la característica no invasiva de la primera. Fotos pagina siguiente

En el mes de agosto del mismo año, la paciente fallece debido a su neoplasia.

VIDEOCAPILAROSCOPIA 200 X

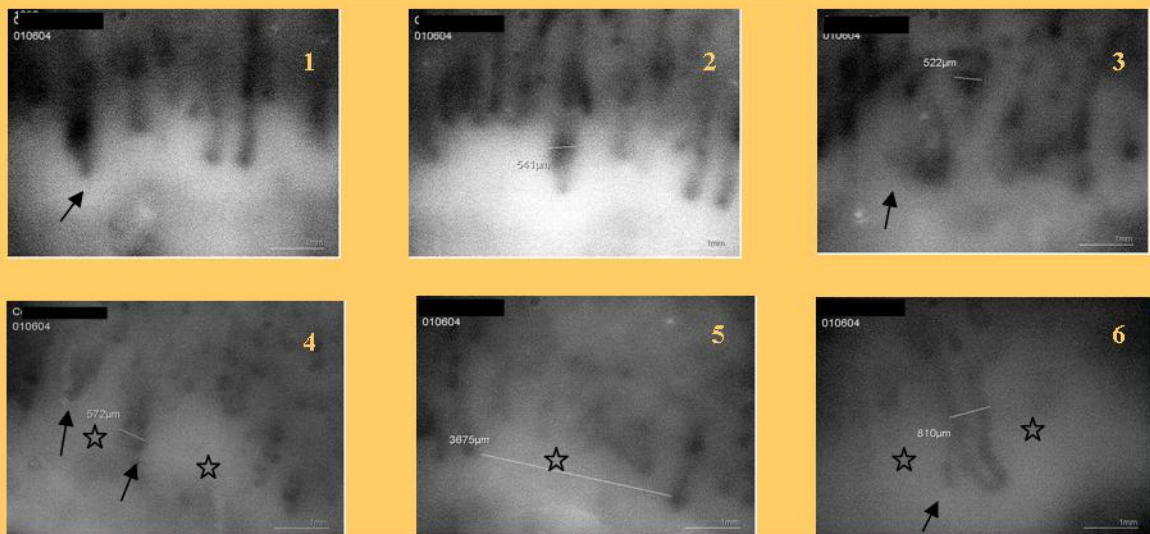


Foto nº1-2-3-4-5: Capilares peri ungueales de diferente tamaño. / Foto nº1-3-4-5: Capilares aumentados de tamaño (flecha negra)/Foto nº 4-5-6: Áreas avasculares (estrella) y disminución de capilares/mm.

La video capilaroscopia perinungueal permite la visualización incruenta de la microcirculación cutánea y es de gran utilidad para el reconocimiento precoz de cuadros esclerodermiformes.

En las imágenes se observa la presencia de megacapilares y áreas avasculares son características microvasculares muy sugestivas de la presencia de esclerodermia sistémica.

Discusión

Si consideramos la sospecha de manifestación cutánea asociada a neoplasia, el *eritema acral* es observado en diferentes cuadros. Sin embargo la relación con tumores malignos ha sido reportada excepcionalmente y se debería a la producción de mediadores angiogénicos. Se ha señalado a los tumores del sistema nervioso central como los que más lo presentan. También se ha descrito una variante del eritema necrolítico migratriz (asociado a glucagonoma) que afecta sobre todo miembros inferiores y se denomina *eritema acral necrolítico*.

En nuestra paciente se descartaron ambas entidades.

El interrogatorio permite descartar el fenómeno de Raynaud. La cianosis que presentó

la paciente carecía de las tres fases sucesivas características (blanco-azul-rojo). Los autoanticuerpos fueron negativos y en los estudios clínicos no se detecta evidencia de esclerodermia sistémica.

Una reacción cutánea frecuente asociada a la terapia con capecitabina es la *eritrodistesia palmo-plantar o síndrome mano-pie o eritema acral inducido por quimioterapia*. Se caracteriza por un eritema doloroso en palmas y plantas acompañado de parestesias.

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo. Se puede utilizar como monoterápico o en combinación con otras drogas antineoplásicas.

Esta indicado como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama metastático después del fracaso de la terapia con taxanos, como en el caso de nuestra paciente. En caso de toxicidad, se puede reducir la dosis según criterio médico.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes son: *alteraciones gastrointestinales, fatiga y síndrome mano-pie*.

Otras reacciones adversas de la capecitabina que fueron consignadas en nuestra paciente: -ordenadas de acuerdo a su frecuencia de aparición en estudios controlados de grandes series.

MUY FRECUENTES: anorexia

FRECUENTES: neutropenia– anemia– boca seca– piel seca– alopecia– trastornos ungueales. hiperpigmentación- Dolor en extremidades– disminución de peso.

POCO FRECUENTE: sensación de frío periférico– hinchazón de articulaciones- rigidez
Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y síndrome mano-pie.

El resto de reacciones adversas posibles no serán revisados en esta oportunidad debido a su extensión.

Creemos que nuestra paciente presentó *“eritema acral inducido o síndrome mano-pie por capecitabina”*.

Este puede presentar distintos grados de severidad. Cuadro nº1 Nuestra paciente presentó grado III a IV, dependiendo de la zona.

La fisiopatogenia involucra una reacción de citotoxicidad directa sobre la epidermis acral. Su incidencia es de 16-64% de los pacientes tratado y la causa más frecuente de la reducción de dosis o incluso suspensión del tratamiento.

Clasificación OMS	
Grado	Definición
1	Disestesias/parestesias, punzadas palmoplantares
2	Molestias al caminar o coger objetos. Eritema o edema palmoplantar sin dolor
3	Edema y eritema dolorosos. Eritema y edema periungueales
4	Descamación, ampollas, ulceración. Dolor intenso

Cuadro nº1: Grados de severidad del eritema acral inducido por quimioterapia según Clasificación OMS.

Las lesiones se suelen iniciar entre 5 y 7 días después de iniciado el tratamiento y persisten hasta dos semanas. La continuación de la terapia reactiva las lesiones siendo cada vez más intensas, siendo en los últimos ciclos donde la afectación es mayor.

Se pueden presentar lesiones extra palmo-plantares como localización atípica: dorso dedos, manos, entre otros. La paciente presentó lesiones en codos y rodillas.Foto nº3-4



Otras drogas que pueden producir el síndrome mano-pie son: doxorubicina, 5- fluorouracilo, epirubicina, hidroxiaurea, citarabina, docetaxel, bleomicina, cisplatino, ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, ciclofosfamida y vinorelbina.

Otros cambios menos frecuentes en la piel de pacientes tratados con capecitabina como engrosamiento y queratodermia de palmas y plantas han sido informados en 2004 y 2007. Lee y colaboradores en 2007 presentan un caso de un varón con cambios esclerodermiformes asociados a la terapia con esta droga. Según nuestra búsqueda bibliográfica es el primer caso informado de este efecto adverso. En ese caso se realiza biopsia de piel. Es importante recordar que nuestra paciente fue vista durante el año 2004.

No existen reportes en la literatura consultada -medline febrero 2011- sobre videocapiloscopia periungueal en pacientes con eritema acral o cambios cutáneos por capecitabina oral. Por esta razón no podemos apoyar nuestros hallazgos con los de otros autores. Sin embargo nos parece importante consignarlos y difundirlos. Esto podría alertar a otros colegas que observaran cambios semejantes.

Bibliografía

Noble JP, Boislac S, Branchet-Gumila MC, Poisson M.

Palmar erythema: cutaneous marker of neoplasms. Dermatology. 2002;204 (3):209-13.

Hueso L, Sanmartín O.; Nagore R. y cols. Eritema acral inducido por quimioterapia. Actas Dermosifilogr. 2008;99:281-290

Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti IF, Rachita M. Serious hand and foot syndrome in black patient treated with capecitabine: report of 3 cases and review of the literature. Cutis. 2004 Feb;73 (2):101-6.

Do JE, Kim YC. Capecitabine-induced diffuse palmoplantar keratoderma: is it sequential event of hand-foot syndrome? Clin Exp Dermatol. 2007 Sep;32 (5):519-21

Lee S.; Kim H.; Hwang S.; Kim B. Hand-foot syndrome with scleroderma-like change induced by oral capecitabine: a case report. Korean J Intern Med. 2007 22 (2): 109 – 112.